



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **08208487 A**(43) Date of publication of application: **13.08.96**

(51) Int. Cl.

A61K 31/60
A61K 31/60
A61K 9/00
A61K 31/35
A61K 31/57
A61K 47/10
A61K 47/12
A61K 47/14
A61K 47/16
/(A61K 31/60 , A61K 31:57), (A61K 31/35
, A61K 31:57)

(21) Application number: **07015050**(22) Date of filing: **01.02.95**(71) Applicant: **SEKISUI CHEM CO LTD**

(72) Inventor: **SHIMIZU TATSUTAKE**
HORIGUCHI TOMOKO
KURIYAMA KIYOSHI

(54) AGENT FOR EXTERNAL USE FOR TREATING
INFLAMMATORY DERMATOSIS

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject agent for external use lowered in side effects by reducing the containing amount of a synthetic adrenocortical hormones and containing a large amount of the other active ingredients, containing each specified amount of aspirin, a synthetic adrenocortical hormone and propylene glycol and a percutaneous absorbefacient.

CONSTITUTION: This agent for external use contains (A) 1-80wt.% of aspirin or sodium cromoglycate, (B) 0.02-0.5wt.% of a synthetic adrenocortical hormone, (C) 1-30wt.% of propylene glycol, and (D) a percutaneous absorbefacient such as a higher fatty acid ester, amide

linkage-contg. compound or a 2-10C divalent carboxylic acid (salt). The formulation of this agent is e.g. cream, paste, gel, ointment, milky lotion, lotion, solution or cataplasm. As for the dose of this agent, it is preferable that the daily amounts of the ingredients A and B to be used be 0.1-1g and 0.0001-0.005g, respectively.

COPYRIGHT: (C)1996,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-208487

(43) 公開日 平成8年(1996)8月13日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/60	A B E			
	A D A			
9/00		V		
31/35	A B F			
31/57	A E H			

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平7-15050	(71) 出願人	000002174 積水化学工業株式会社 大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号
(22) 出願日	平成7年(1995)2月1日	(72) 発明者	清水 達丈 大阪府三島郡島本町百山2-1 積水化学工業株式会社内
		(72) 発明者	堀口 智子 大阪府三島郡島本町百山2-1 積水化学工業株式会社内
		(72) 発明者	栗山 澄 大阪府三島郡島本町百山2-1 積水化学工業株式会社内

(54) 【発明の名称】 炎症性皮膚疾患治療用外用剤

(57) 【要約】

【目的】 アスピリン又はクロモグリク酸ナトリウムを多量に配合し、副腎皮質ホルモンの量を減じて、副作用が少なく、しかも副腎皮質ホルモンと同等以上の薬効を有する炎症性皮膚疾患の治療に有用な外用剤を提供する。

【構成】 アスピリン又はクロモグリク酸ナトリウム1～80重量%、合成副腎皮質ホルモン0.02～0.5重量%、プロピレングリコール1～30重量%、及び経皮吸収促進剤を含有する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 アスピリン 1～80 重量%、合成副腎皮質ホルモン 0.02～0.5 重量%、プロピレングリコール 1～30 重量%、及び経皮吸収促進剤を含有することを特徴とする炎症性皮膚疾患治療用外用剤。

【請求項 2】 クロモグリク酸ナトリウム 1～80 重量%、合成副腎皮質ホルモン 0.02～0.5 重量%、プロピレングリコール 1～30 重量%、及び経皮吸収促進剤を含有することを特徴とする炎症性皮膚疾患治療用外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、炎症性皮膚疾患治療用外用剤に関し、さらに詳しくは多量の有効成分により、合成副腎皮質ホルモンの量を減じて副作用が軽減された外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来より、炎症性皮膚疾患の治療には合成副腎皮質ホルモンからなる外用剤が広く用いられており、その薬理効果が高いことが知られている（月間薬事;26,8,1985）。また非ステロイド性抗炎症剤や抗ヒスタミン剤からなる外用剤も用いられるが、副腎皮質ホルモン外用剤と比較して難治アレルギー性皮膚炎に対する効果は十分ではない（新薬と治療;35,298,1985）。

【0003】 しかしながら合成副腎皮質ホルモン外用剤は、その適用部位に対し、易感染性の亢進、皮膚の菲薄化、血管壁の脆弱化、毛脂腺系の異常活性化といった副作用を惹起する恐れがある上に、経皮吸収された薬剤が全身性の副作用を起こす可能性があり、逆に投与量を減じると効果が減少するため投与期間が延長され、副作用がさらに増悪する恐れがある。

【0004】 ところでアスピリンは、古くから鎮痛解熱薬として用いられており、副作用が少なく安全であり、外用剤として用いることも開示されている（例えば特開平 3-72426 号公報、特公昭 61-58450 号公報）。また特開平 6-32728 号公報には、ビタミン A とアスピリン、プレドニゾロン等の抗炎症剤を併用することにより、ビタミン A の肌荒れ改善効果を向上させた皮膚外用剤が開示されている。しかしながら、ビタミン A とアスピリン、プレドニゾロン等の抗炎症剤を併用し、炎症性皮膚疾患に用いることについては開示されていない。

【0005】 さらにクロモグリク酸ナトリウムは安全性が高く、例えば特表平 5-501714 号公報、特開平 3-118321 号公報に開示されているように、アレルギー性疾患や慢性皮膚炎に対して広く用いられている。しかしながら、DSCG と副腎皮質ホルモンを併用し、炎症性皮膚疾患に用いることについては開示されていない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は上記問題点を解決するものであり、その目的とするところは、副作用が少なく、しかも副腎皮質ホルモン外用剤と同等以上の薬効を有する炎症性皮膚疾患治療用外用剤を提供することである。

【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明の炎症性皮膚疾患治療用外用剤は、アスピリン、合成副腎皮質ホルモン、プロピレングリコール、及び経皮吸収促進剤を含有する。本発明 2 の炎症性皮膚疾患治療用外用剤は、クロモグリク酸ナトリウム（クロモリン、ディンディウムクロモグリケート；以下「DSCG」とする）、合成副腎皮質ホルモン、プロピレングリコール、及び経皮吸収促進剤を含有する。

【0008】 上記アスピリンは下熱鎮痛薬、抗炎症薬、抗リウマチ薬として、また上記 DSCG は抗アレルギー薬、抗喘息薬として日本薬局方に収載されており、外用剤中の含有量は同時に配合される合成副腎皮質ホルモンの種類や量によって異なるが、多くなると基剤に溶解せず、特に軟膏やクリームの場合には剤型を保持できなくなり、少なくなると効果が十分でなくなるので、1～80 重量%であり、好ましくは 5～60 重量%、より好ましくは 5～40 重量%、さらに好ましくは 10～30 重量%である。

【0009】 上記合成副腎皮質ホルモンの外用剤中の含有量は、多くなると副作用が発現する恐れが高くなり、少なくなると効果が十分でなくなるので、0.02～0.5 重量%、好ましくは 0.02～0.3 重量%である。特に、上記副腎皮質ホルモンがデキサメタゾンの場合の含有量は、0.02～0.05 重量%、好ましくは 0.02～0.03 重量%であり、プレドニゾロンの場合は 0.2～0.5 重量%、好ましくは 0.2～0.3 重量%であり、吉草酸ベタメタゾンの場合は 0.02～0.06 重量%、好ましくは 0.025～0.035 重量%である。

【0010】 合成副腎皮質ホルモンとしては、上記デキサメタゾン、プレドニゾロン、吉草酸ベタメタゾン以外にも、皮膚外用剤として用いられているものを適宜用いることができ、例えば、薬効による分類で strongest のものとして酢酸ジフロラゾン、very strong のものとして吉草酸ジフルコルトロン、フルオシノニド等、strong のものとして吉草酸デキサメタゾン、フルオシノロンアセトニド等、medium のものとしてトリアムシノロンアセトニド、weak のものとして酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸メチルプレドニゾロン等が挙げられる。また上記デキサメタゾン、プレドニゾロン、吉草酸ベタメタゾンは、それぞれ medium、weak、strong に分類される。

【0011】 上記プロピレングリコールはアスピリン又は DSCG の溶解剤であり、外用剤中の含有量はアスピリン又は DSCG の量によって異なるが、多くなると製

剤としたときの剤型が保持できず、少なくなるとアスピリン又はDSCGが溶解しなくなるので、1~30重量%である。

【0012】上記吸収促進剤の外用剤中の含有量は、多くなるとアスピリン又はDSCG、及び合成副腎皮質ホルモンの炎症性治療効果は特に高まらず逆に皮膚刺激等を引き起こす恐れがあり、少なくなると薬物の経皮吸収効果が十分でなくなるので、0.3~10重量%が好ましく、さらに好ましくは0.5~3重量%である。

【0013】上記経皮吸収促進剤としては、例えば、高級脂肪酸エステル、アミド結合を有する化合物、炭素数2~10の2価カルボン酸及びその塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル及びその塩、乳酸、乳酸エステル、クエン酸等が挙げられる。

【0014】上記高級脂肪酸エステルは、炭素数10~18の高級脂肪酸と炭素数1~20のアルコールとの反応生成物である。上記炭素数10~18の高級脂肪酸としては、例えば、カプリン酸、ウンデシル酸、ラウリン酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸等の飽和脂肪酸；オレイン酸、リノール酸、リノレン酸等の不飽和脂肪酸などが挙げられる。

【0015】上記炭素数1~20のアルコールとしては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノール、アミルアルコール、イソアミルアルコール、ヘキサノール、ヘプタノール、オクタノール、カプリルアルコール、ノニルアルコール、デシルアルコール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、パルミチルアルコール、ステアリルアルコール等の脂肪族飽和アルコール；アリルアルコール等の脂肪族不飽和アルコール；シクロヘキサノール等の脂環式アルコール；ベンジルアルコール、シンナミルアルコール等の芳香族アルコールなどが挙げられる。上記高級脂肪酸エステルとしては、例えば、ラウリン酸イソプロピル、ステアリン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル等が挙げられる。

【0016】上記アミド結合を有する化合物としては、例えば、N-アシルサルコシン、脂肪酸モノ又はジエタノールアミド及びこれらのアルキレンオキサイド付加物等が挙げられる。上記N-アシルサルコシンとしては、例えば、N-ラウロイルサルコシン等が挙げられる。上記脂肪酸モノ又はジエタノールアミド及びこれらのアルキレンオキサイド付加物としては、例えば、ラウロイルモノエタノールアミド、パルミチン酸モノエタノールアミド、ミリスチン酸ジエタノールアミド、ラウリン酸・ミリスチン酸ジエタノールアミド、ヤシ油脂肪酸モノエタノールアミド、ポリオキシエチレン付加ラウロイルモノエタノールアミド、ポリオキシエチレン付加ヤシ油脂肪酸モノエタノールアミド等が挙げられる。

【0017】上記炭素数2~10の2価カルボン酸及び

その塩としては、例えば、シュウ酸、マロン酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、フマル酸、イソフタル酸、テレフタル酸等、及びこれらのナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩等の塩が挙げられる。

【0018】上記ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル及びその塩は、アルコールに酸化エチレンを付加重合して得られる誘導体のリン酸エステル及びその塩であり、アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ドデシル基、ラウリル基、ステアリル基、パルミチル基、ミリスチル基、セチル基等が挙げられ、塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩等が挙げられる。上記乳酸エステルとしては、乳酸と炭素数1~20のアルコールのエステルが挙げられ、例えば、乳酸ミリスチル、乳酸セチル等が挙げられる。経皮吸収促進剤としては、上記のうち特に、高級脂肪酸エステル、N-アシルサルコシンが好ましい。

【0019】本発明の外用剤の剤型は、特に限定されるものではなく、例えば、クリーム、ペースト、ゲル、軟膏、乳液、ローション又は溶液の形態、及び貼付剤等が挙げられる。クリーム、ペースト、ゲル、軟膏、乳液、ローション又は溶液の形態に成形する場合は、必要に応じて基剤として、従来公知のものをを用いることができ、例えば、ワセリン、ミツロウ、ハイドロカーボゲル軟膏（例えば、商品名プラスチベース、大正製薬社製）等の軟膏基剤、流動パラフィン、ポリエチレングリコール、セルロース、アルコール、水、デンプン、オリーブ油などが挙げられる。

【0020】本発明の外用剤は、各成分及び必要に応じて基剤をよく混練する等の通常の方法により製造され、また患部に直接適用したり、布等に含浸させて適用するなどの通常的使用方法により用いられる。

【0021】本発明の炎症性皮膚疾患治療外用剤の適用量は、疾患の種類や症状の程度、患部の大きさ等によって異なるが、アスピリン又はDSCGの量として1日当たり好ましくは0.1~1gである。また合成副腎皮質ホルモンの量はその種類によって異なるが、1日当たりの量として好ましくは0.0001~0.005gであり、通常の使用量の半量以下である。

【0022】本発明の外用剤の治療対象となる炎症性皮膚疾患としては、従来の合成副腎皮質ホルモン外用剤の適応疾患を含む炎症性皮膚疾患が挙げられ、例えば、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、ヴィダール苔癬、貨幣状湿疹、主婦湿疹、日光皮膚炎、虫刺症、皮膚掻痒症、痒疹、蕁麻疹、中毒疹、乾癬、類乾癬、掌跖膿疱症、偏平苔癬、光沢苔癬、毛孔性紅色皰瘡症、ジベル薔薇色皰瘡症、紅斑症、紅皮症、円板状紅斑性狼

瘡、全身性紅斑性狼瘡、天疱瘡、類天疱瘡、ジューリン
グ疱疹状皮膚炎、円形脱毛症、尋常性白斑、サルコイド
ーシス、皮膚アミロイドーシス、ケロイド及び肥厚性癬
痕等が挙げられる。

【0023】本発明の炎症性皮膚疾患治療用外用剤の薬
理作用は、後述の実施例のように、I型アレルギーの実
験動物モデルとしてラット4時間同種受身皮膚アナフィ
ラキシー (homologous PCA) 反応、及びIV型アレル
ギーの実験動物モデルとしてラット遅延型皮膚過敏反応 *

アスピリン (丸石製薬社製)	20	(g)
デキサメタゾン (和光純薬社製)	0.025	
プロピレングリコール	10	
ミリスチン酸イソプロピル	1	
軟膏基剤：プラスチベース (大正製薬社製)	68.975	
(全 量)	100	

【0025】(実施例2) 以下の割合で各成分をよく混
合し、アスピリン及びデキサメタゾンを含有する液剤を ※

アスピリン (丸石製薬社製)	20	(g)
デキサメタゾン (和光純薬社製)	0.025	
プロピレングリコール	10	
ミリスチン酸イソプロピル	1	
オリーブ油	68.975	
(全 量)	100	

【0026】(実施例3) 以下の割合で各成分をよく混
練し、アスピリン及びプレドニゾロンを含有する軟膏剤 ★

アスピリン (丸石製薬社製)	20	(g)
プレドニゾロン (和光純薬社製)	0.25	
プロピレングリコール	10	
ミリスチン酸イソプロピル	1	
軟膏基剤：プラスチベース (大正製薬社製)	68.75	
(全 量)	100	

【0027】(実施例4) 以下の割合で各成分をよく混
合し、アスピリン及びプレドニゾロンを含有する液剤を ☆

アスピリン (丸石製薬社製)	20	(g)
プレドニゾロン (和光純薬社製)	0.25	
プロピレングリコール	10	
ミリスチン酸イソプロピル	1	
オリーブ油	68.75	
(全 量)	100	

【0028】(実施例5) 以下の割合で各成分をよく混
練し、アスピリン及び吉草酸ベタメタゾンを含有する軟 ◆

アスピリン (丸石製薬社製)	20	(g)
吉草酸ベタメタゾン (和光純薬社製)	0.03	
プロピレングリコール	10	
ミリスチン酸イソプロピル	1	
軟膏基剤：プラスチベース (大正製薬社製)	69.97	
(全 量)	100	

【0029】(実施例6) 以下の割合で各成分をよく混
合し、アスピリン及び吉草酸ベタメタゾンを含有する液

アスピリン (丸石製薬社製)	20	(g)
----------------	----	-----

* (DTH) において示され、所用量のアスピリン又はD
SCG、及び合成副腎皮質ホルモンを含有する皮膚外用
剤が、副腎皮質ホルモンのみの外用剤と比較して同等以
上の効果が得られ、合成副腎皮質ホルモンの使用量を通
常の半量以下に抑えることが可能となった。

【0024】

【実施例】本発明を実施例につき説明する。

(実施例1) 以下の割合で各成分をよく混練し、アスピ
リン及びデキサメタゾンを含有する軟膏剤を得た。

20	(g)
0.025	
10	
1	
68.975	
100	

※得た。

★を得た。

☆得た。

◆膏剤を得た。

剤を得た。

7

8

吉草酸ベタメタゾン (和光純薬社製)	0.03
プロピレングリコール	10
ミリスチン酸イソプロピル	1
軟膏基剤：プラスチベース (大正製薬社製)	69.97
(全 量	100)

【0030】(実施例7)以下の割合で各成分をよく混 *を得た。
練し、アスピリン及びデキサメタゾンを含有する軟膏剤 *

アスピリン (丸石製薬社製)	1 (g)
デキサメタゾン (和光純薬社製)	0.025
プロピレングリコール	1
ミリスチン酸イソプロピル	1
軟膏基剤：プラスチベース (大正製薬社製)	96.975
(全 量	100)

【0031】(実施例8)以下の割合で各成分をよく混 ※を得た。
練し、アスピリン及びプレドニゾロンを含有する軟膏剤 ※

アスピリン (丸石製薬社製)	1 (g)
プレドニゾロン (和光純薬社製)	0.25
プロピレングリコール	1
ミリスチン酸イソプロピル	1
軟膏基剤：プラスチベース (大正製薬社製)	96.75
(全 量	100)

【0032】(実施例9)以下の割合で各成分をよく混 ★膏剤を得た。
練し、アスピリン及び吉草酸ベタメタゾンを含有する軟 ★

アスピリン (丸石製薬社製)	1 (g)
吉草酸ベタメタゾン (和光純薬社製)	0.03
プロピレングリコール	1
ミリスチン酸イソプロピル	1
軟膏基剤：プラスチベース (大正製薬社製)	96.97
(全 量	100)

【0033】(実施例10)以下の割合で各成分をよく ☆剤を得た。
混練し、アスピリン及びデキサメタゾンを含有する軟膏 ☆

アスピリン (丸石製薬社製)	20 (g)
デキサメタゾン (和光純薬社製)	0.025
プロピレングリコール	10
N-ラウロイルサルコシン	1
軟膏基剤：プラスチベース (大正製薬社製)	68.975
(全 量	100)

【0034】(実施例11)以下の割合で各成分をよく ◆剤を得た。
混練し、アスピリン及びプレドニゾロンを含有する軟膏 ◆

アスピリン (丸石製薬社製)	20 (g)
プレドニゾロン (和光純薬社製)	0.25
プロピレングリコール	10
N-ラウロイルサルコシン	1
軟膏基剤：プラスチベース (大正製薬社製)	68.75
(全 量	100)

【0035】(実施例12)以下の割合で各成分をよく 軟膏剤を得た。
混練し、アスピリン及び吉草酸ベタメタゾンを含有する

アスピリン (丸石製薬社製)	20 (g)
吉草酸ベタメタゾン (和光純薬社製)	0.03
プロピレングリコール	10

N-ラウロイルサルコシン

1

軟膏基剤：プラスチベース（大正製薬社製）

69.97

(全 量

100)

【0036】（実施例13）上記実施例1において、アスピリンをDSCGとしたこと以外は同様にして、DSCG及びデキサメタゾンを含む軟膏剤を得た。

【0037】（実施例14）上記実施例2において、アスピリンをDSCGとしたこと以外は同様にして、DSCG及びデキサメタゾンを含む液剤を得た。

【0038】（実施例15）上記実施例3において、アスピリンをDSCGとしたこと以外は同様にして、DSCG及びプレドニゾロンを含む軟膏剤を得た。

【0039】（実施例16）上記実施例4において、アスピリンをDSCGとしたこと以外は同様にして、DSCG及びプレドニゾロンを含む液剤を得た。

【0040】（実施例17）上記実施例5において、アスピリンをDSCGとしたこと以外は同様にして、DSCG及び吉草酸ベタメタゾンを含む軟膏剤を得た。

【0041】（実施例18）上記実施例6において、アスピリンをDSCGとしたこと以外は同様にして、DSCG及び吉草酸ベタメタゾンを含む液剤を得た。

【0042】（実施例19）上記実施例7において、アスピリンをDSCGとしたこと以外は同様にして、DSCG

* CG及びデキサメタゾンを含む軟膏剤を得た。

【0043】（実施例20）上記実施例8において、アスピリンをDSCGとしたこと以外は同様にして、DSCG及びプレドニゾロンを含む軟膏剤を得た。

【0044】（実施例21）上記実施例9において、アスピリンをDSCGとしたこと以外は同様にして、DSCG及び吉草酸ベタメタゾンを含む軟膏剤を得た。

【0045】（実施例22）上記実施例10において、アスピリンをDSCGとしたこと以外は同様にして、DSCG及びデキサメタゾンを含む軟膏剤を得た。

【0046】（実施例23）上記実施例11において、アスピリンをDSCGとしたこと以外は同様にして、DSCG及びプレドニゾロンを含む軟膏剤を得た。

【0047】（実施例24）上記実施例12において、アスピリンをDSCGとしたこと以外は同様にして、DSCG及び吉草酸ベタメタゾンを含む軟膏剤を得た。

【0048】（比較例1）以下の割合で各成分をよく混練し、デキサメタゾンを含む軟膏剤を得た。

デキサメタゾン（和光純薬社製）

0.05 (g)

プロピレングリコール

10

ミリスチン酸イソプロピル

1

軟膏基剤：プラスチベース（大正製薬社製）

88.95

(全 量

100)

【0049】（比較例2）以下の割合で各成分をよく混練し、デキサメタゾンを含む軟膏剤を得た。

デキサメタゾン（和光純薬社製）

0.025 (g)

プロピレングリコール

10

ミリスチン酸イソプロピル

1

軟膏基剤：プラスチベース（大正製薬社製）

88.975

(全 量

100)

【0050】（比較例3）以下の割合で各成分をよく混練し、プレドニゾロンを含む軟膏剤を得た。

プレドニゾロン（和光純薬社製）

0.5 (g)

プロピレングリコール

10

ミリスチン酸イソプロピル

1

軟膏基剤：プラスチベース（大正製薬社製）

88.5

(全 量

100)

【0051】（比較例4）以下の割合で各成分をよく混練し、プレドニゾロンを含む軟膏剤を得た。

プレドニゾロン（和光純薬社製）

0.25 (g)

プロピレングリコール

10

ミリスチン酸イソプロピル

1

軟膏基剤：プラスチベース（大正製薬社製）

88.75

(全 量

100)

【0052】（比較例5）以下の割合で各成分をよく混練し、吉草酸ベタメタゾンを含む軟膏剤を得た。

吉草酸ベタメタゾン（和光純薬社製）

0.06 (g)

プロピレングリコール

10

ミリスチン酸イソプロピル

1

11

12

軟膏基剤：プラスチベース（大正製薬社製） 88.94
（全 量 100）

【0053】（比較例6）以下の割合で各成分をよく混 * * 練し、吉草酸ベタメタゾンを含む軟膏剤を得た。

吉草酸ベタメタゾン（和光純薬社製） 0.03（g）
プロピレングリコール 10
ミリスチン酸イソプロピル 1
軟膏基剤：プラスチベース（大正製薬社製） 88.97

（全 量 100）

【0054】（比較例7）以下の割合で各成分をよく混 ※ ※ 練し、アスピリンを含む軟膏剤を得た。

アスピリン（丸石製薬社製） 20（g）
プロピレングリコール 10
ミリスチン酸イソプロピル 1
軟膏基剤：プラスチベース（大正製薬社製） 69

（全 量 100）

【0055】（比較例8）比較例7において、アスピリンをDSCGとしたこと以外は同様にして、DSCGを含む軟膏剤を得た。

【0056】〔試験例1〕PCA反応によるI型アレルギー反応に対する作用効果

(1) ラット抗DNP-As血清の調製

Tada and Okumuraの方法（Journal of Immunology;106,1002,1971）に準じてラット抗DNP-As血清を調製した。豚回虫（*Ascaris*）の抽出物をStrejan and Campbellの方法（Journal of American Chemical Society;75,4583,1953）で、2,4-ジニトロフェニルサルフェート（DNP）と結合させ、DNP結合*Ascaris*（DNP-As）を得た。

【0057】上記DNP-Asの1mgを 1×10^{10} 個の百日咳死菌を浮遊させた生理的食塩水1mlに溶解し、体重200g前後の雌性ラットの四肢足蹠皮下に注射した。5日後にDNP-Asの0.5mgを生理的食塩水0.5mlに溶解し、左右の筋肉内に注射した。初回注射の8日後に腹部大動脈より採血し、血清を分離してラット抗DNP-As血清を得た。

【0058】(2) PCA反応

上記ラット抗DNP-As血清を生理的食塩水で希釈し、その0.05mlを体重120~200gの雄性ラットの背部皮内に注射した。次いで上記実施例及び比較例で得られた軟膏剤の0.1mg及び液剤の0.1mlの供試剤それぞれを、ラット皮膚の抗DNP-As血清注射部位に、軟膏剤は半径1cmの円形ポリエチレンシート片に載せて皮膚に接するように適用し、液剤は直接皮膚に滴下しその上を半径1cmの円形ポリエチレンシート片で覆って適用した。

【0059】48時間後、DNP-As抗原を含む0.5%エヴァンスブルー（Evans' blue）生理的食塩水溶液を2.5mg/kgの割合で静脈内注射し、PCA反応を惹起した。30分後動物を屠殺し、反応部の皮膚に漏出した色素をHaradaらの方法（Journal of Pharm ★ 50

★aceutics Pharmacology;23,218,1971）に従って、反応皮膚を細切し、0.3%硫酸ナトリウム水溶液：アセトン=3：7（体積比）の混合溶液中に、48時間以上浸漬放置し漏出色素を抽出した。次いで抽出された色素を620nmで比色定量した。コントロールとして、上記供試剤のかわりに軟膏基剤のみを同様に適用し、その後同様の操作を行って抽出された色素を比色定量した。上記のコントロール適用部位の色素抽出量（A）及び供試剤適用部位の色素抽出量（B）の定量結果から、下記式により色素漏出抑制率を算出した。結果を表1及び2に示す。

$$\text{色素漏出抑制率 (\%)} = \{ (A - B) / A \} \times 100$$

【0060】〔試験例2〕DTH反応によるIV型アレルギー反応に対する作用効果

5週齢ウイスター系ラットの腹側部皮膚を剪毛し、次いで20%2,4-ジニトロクロロベンゼン（DNCB、和光純薬社製）アセトン溶液を20μl塗布して2週間放置し感作した。感作成立後、背部皮膚を剪毛し、0.5%DNCBアセトン溶液を20μl塗布して接触性皮膚炎を誘発した。

【0061】次いで上記実施例及び比較例で得られた軟膏剤の0.1mg及び液剤の0.1mlの供試剤それぞれを、上記試験例1の(2)PCA反応と同様の方法で、ラット皮膚DNCB反応誘発部位に適用した。反応誘発24時間後に、反応部位の紅斑強度を色彩色差計（CR-200、ミノルタ社製）で測定した。コントロールとして、上記供試剤のかわりに軟膏基剤のみを同様に適用し、その後同様の操作を行って紅斑強度を測定した。上記のコントロール適用部位の紅斑強度（C）及び供試剤適用部位の紅斑強度（D）の測定結果から、下記式により紅斑抑制率を算出した。結果を表1及び2に示す。

$$\text{紅斑抑制率 (\%)} = \{ (C - D) / C \} \times 100$$

【0062】〔試験例3〕体重変化による全身に対する影響

上記試験例2に供したラットの試験後の体重を測定し、全身に対する副作用の影響を調べた。結果を表1及び2

に示す。

【0063】

* 【表1】

*

	AP又は DSCG 含有量 (%)	合成副腎皮質 ホルモン 含有量 (%)	色素漏出 抑制率 (%)	紅斑 抑制率 (%)	体重 (g)
実施例1	AP 20	DM 0.025	30.3	36.3	165
実施例2	AP 20	DM 0.025	29.4	32.8	164
実施例3	AP 20	PD 0.25	26.9	34.1	167
実施例4	AP 20	PD 0.25	21.9	31.1	167
実施例5	AP 20	BV 0.03	34.3	36.7	163
実施例6	AP 20	BV 0.03	30.4	33.4	161
実施例7	AP 1	DM 0.025	23.2	28.8	166
実施例8	AP 1	PD 0.25	22.1	26.6	167
実施例9	AP 1	BV 0.03	26.8	29.4	161
実施例10	AP 20	DM 0.025	31.6	37.1	164
実施例11	AP 20	PD 0.25	28.8	33.6	166
実施例12	AP 20	BV 0.03	35.3	36.2	162
実施例13	DSCG 20	DM 0.025	32.6	37.8	166
実施例14	DSCG 20	DM 0.025	30.4	34.6	166
実施例15	DSCG 20	PD 0.25	28.9	35.1	168
実施例16	DSCG 20	PD 0.25	26.7	32.4	168
実施例17	DSCG 20	BV 0.03	36.8	39.7	165
実施例18	DSCG 20	BV 0.03	32.5	35.2	163

【0064】

【表2】

	AP又は DSCG 含有量 (%)	合成副腎皮質 ホルモン 含有量 (%)	色素漏出 抑制率 (%)	紅斑 抑制率 (%)	体重 (g)
実施例19	DSCG 1	DM 0.025	23.1	28.8	168
実施例20	DSCG 1	PD 0.25	21.3	27.8	166
実施例21	DSCG 1	BV 0.03	28.8	30.4	162
実施例22	DSCG 20	DM 0.025	31.9	38.8	166
実施例23	DSCG 20	PD 0.25	29.8	36.5	168
実施例24	DSCG 20	BV 0.03	37.4	38.9	165
比較例1	—	DM 0.05	29.0	32.3	142
比較例2	—	DM 0.025	16.0	17.7	161
比較例3	—	PD 0.5	22.6	31.2	145
比較例4	—	PD 0.25	11.2	14.4	162
比較例5	—	BV 0.06	33.4	37.8	140
比較例6	—	BV 0.03	18.4	19.2	159
比較例7	AP 20	—	14.2	18.4	169
比較例8	DSCG 20	—	30.2	13.4	167
コントロール	—	—	0	0	168

【0065】なお、表中の「%」は「重量%」、「AP」は「アスピリン」、「DM」は「デキサメタゾン」、「PD」は「プレドニゾロン」、「BV」は「吉草酸ベタメタゾン」をそれぞれ表す。

【0066】デキサメタゾン、プレドニゾロン、吉草酸ベタメタゾンの外用剤で用いられる濃度はそれぞれ0.05、0.5、0.06重量%であるが、表1及び表2から、実施例1、3、5、10～13、15、17、22～24では、アスピリン又はDSCGを多量に含有させたので、合成副腎皮質ホルモンは半量であるにもかかわらず、それぞれ比較例1、3、5と色素漏出抑制率及び紅斑抑制率において同等以上の効果が認められた。しかも比較例に認められるような体重減少の副作用もなか

＊った。

【0067】また合成副腎皮質ホルモンが上記実施例で用いられた濃度では、比較例2、4、6と比較すると、合成副腎皮質ホルモンのみの場合より色素漏出抑制率及び紅斑抑制率において、高い効果が得られた。

【0068】

【発明の効果】本発明の炎症性皮膚疾患治療外用剤は、上述のとおりであり、アスピリン又はDSCGを多量に配合することにより、合成副腎皮質ホルモンを副作用の少ない量まで減ずることが可能になり、その結果、副腎皮質ホルモン外用剤と同等以上の十分な治療効果を有しながらも副作用の少ない、炎症性皮膚疾患の治療に有用な外用剤が得られる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁶

A61K 47/10

47/12

47/14

47/16

//(A61K 31/60

31:57)

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

G

E

E

E

(A 6 1 K 31/35
31:57)